Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a.d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

Die Vernarbung experimenteller Verletzungen am vorderen Augenabschnitt des Kaninchens unter Kälteeinwirkung

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Dietrich v. Domarus

aus Lübeck

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a.d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

Die Vernarbung experimenteller Verletzungen am vorderen Augenabschnitt des Kaninchens unter Kälteeinwirkung

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Dietrich v. Domarus

aus Lübeck

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Marburg am 5. 5. 1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson

Referent: Prof. Dr. med. W. Straub

Correferent: Doz. Dr. med. W. Aust

Meinen Eltern, Herrn Dr. Heinz von Domarus und Frau Dr. Herta von Domarus, in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534905_0040

Gliederung

Seite

A. Einleitung 1

1. Historischer Überblick.
2. Anwendungsmöglichkeiten der Kryotherapie in der Medizin, speziell in der Ophthalmologie.
3. Prinzip der Kryotherapie.
4. Die Kryoextraktoren.
5. Vorteile der Kryoextraktion.
6. Nachteile der Kryoextraktion als Ursache für mögliche Wundehilungsschäden.
7. Die Ergebnisse der Kryoextraktion in der Marburger Augenklinik
8. Normale Wundheilung der Cornea.
9. Wirkung der Kälte auf die Cornea.

B. Hauptteil 12

1. Erster Versuch

a) Durchführung der Operation.
b) Klinischer Verlauf.
c) Histologische Befunde.

2. Zweiter Versuch

a) Durchführung der Operation.
b) Klinischer Verlauf.

C. Diskussion 43

D. Zusammenfassung 46

E. Literaturverzeichnis 48

F. Lebenslauf

A. Einleitung

Seit wenigen Jahren besitzt die therapeutische Kälteanwendung in der Medizin einen festen Platz. Die erste bekannte Veröffentlichung über Kältetherapie stammt von ARNOTT aus dem Jahre 1855 mit dem Titel: "On the treatment of Cancer by congelation and an improved mode of pressure separately or combined". ARNOTT berichtet über die allerdings nicht sehr erfolgreiche Behandlung des Karzinoms der Mamma und der Cervix uteri durch Applikation einer Kältemischung aus zerstoßenem Eis und Salz. Auch auf anderen Gebieten der Medizin wendet man heute die Kältetherapie an. Im außerophthalmologischen Bereich z.B. in der Herzchirurgie, bei der Excision eines Melanoms oder zur Organkonservierung.

Im Bereich der Ophthalmologie berichtet SCHOELER 1918 über die ersten Versuche zur Kryopexie der Retina mit Hilfe von Kohlensäureschnee. Bei einem Patienten konnte er eine Ablatio bei starker Myopie auf diese Weise heilen, aber erst 1933 (DEUTSCHMANN) und 1934 (BIETTI) wurde die Kryotherapie der Ablatio retina in größerem Umfang

durchgeführt. Wie BIETTI berichtet, waren damals nach der Kälteanwendung praktisch keine histologisch nachweisbaren Sklerascḧden vorhanden. Die Netzhautveränderungen waren wesentlich geringer als nach der bis dahin üblichen Thermokoagulation. BIETTI stellte allerdings fest, daß die Anheftungsnarbe bei Kälte nicht so fest war wie bei der Thermokoagulation.

Trotzdem geriet die Kältetherapie in der Ophthalmologie wieder in Vergessenheit. Es ist das Verdienst von KRWAWICZ, 1959 die Kryoextraktion der Katarakt in die Ophthalmologie eingeführt zu haben (veröffentlicht 1961).

Diese Methode ist nunmehr weit verbreitet. Die Kryotherapie findet auch zunehmend Anwendung in der Behandlung der Ablatio retinae (BIETTI, BÖKE, RUBINSTEIN). Auch zur Therapie der Herpeskeratitis liegen einzelne Berichte mit positivem Ergebnis vor (BELLOWS, KRWAWICZ, STRAUB, KRÜGER). Vereinzelt wird die Kälte auch als Glaukomoperation zur Ziliarkörperverödung (DICKSON u.MORTIMER) oder zur Behandlung von Epithelcysten verwendet (FERRY). Denkbar wäre auch eine passagère Glaskörpervereisung, um während einer Operation den Austritt desselben zu verhindern (STRAUB).

Das Prinzip der Kryextraktion der getrübten Linse besteht darin, daß man nach entsprechender Eröff-

nung der Augenvorderkammer die Linse an einen unterkühlten Metallstab anfriert und dann aus dem Ring der Zonulfasern löst. Es werden dabei Temperaturen von -20 bis -100°C. verwendet (GROSS, ANOILS, BÖKE, DUCH).

Mit der Verbreitung dieser Methode sind zahlreiche verschiedene Geräte entwickelt worden. Als einfachstes Gerät dient ein Metallstab, z.B. der Griff eines Stieltupfers, wie ihn STRAUB und ERWAWICZ und RICKLEFS anfänglich verwendeten, der in flüssige Luft oder auch nur in eine Kältemischung eingetaucht wird.

Neben diesen von JOBAGGY und HESZBERGER als 'Eintauchinstrumente' bezeichneten Geräten gibt es noch die 'Füllinstrumente', d.h. metallene Hohlröhren, durch die zur Unterkühlung eine Kühlflüssigkeit hindurchgeleitet wird (BELLOWS). Andere Geräte nutzen den sog. Peltier-Effekt aus (KELMAN).

Perfektioniertere Instrumente, sog. Kryomanipulatoren (JOBAGGY und HESZBERGER), enthalten eingebaute Meßgeräte zur genaueren Kontrolle der Temperatur. EDWARDS und Mitarb. entwickelten ein Gerät, das durch aufsetzbare kleine Gaspatronen von zuführenden Leitungen unabhängig ist. Aus einer Notsituation heraus gelang es GORDON sogar, aus einer einfachen Rekordspritze einen Kryoextraktor zu bauen.

Die Kryoextraktion hat sich deshalb in so relativ kurzer Zeit durchgesetzt, weil sie deutliche Vorteile gegenüber bisherigen Verfahren besitzt, die von fast allen Autoren übereinstimmend angegeben werden.

Die Methode ist leicht erlernbar. Sie läßt sich auch mit gutem Erfolg bei luxierten und subluxierten Linsen anwenden (GOLEMINOVA, STRAUB). Ebenso können Linsenreste auf diese Weise entfernt werden. Der entscheidende Vorteil aber liegt in dem hohen Prozentsatz der intrakapsulären Extraktionen. Dieser Prozentsatz beträgt bei Anwendung der Kryomethode zwischen 77 und 100% (ausgewertet nach insgesamt 36 Angaben aus der Literatur)*. Die etwas unterschiedlichen Angaben der Prozentzahlen beruhen teilweise darauf, daß einige Autoren Frühergebnisse bekannt gaben, die verständlicherweise etwas schlechter ausgefallen sind (CUSTODES, EMÜLER, FANTA, MONDELSKI). Andererseits müssen auch die Angaben über 100% i.c.-Extraktion als zweifelhaft angesehen werden, als auch sehr geübten Operateuren, wie z.B. KRWAWICZ selbst, nicht jede Operation i.c. gelingt.

---

*ALGAN, BIETTI, BÖKE, CHIUTKO, CONWAY, CROLL, DAVIS, DOLCET, DUCH, EDWARDS, EMÜLER, GORDON, GROSS, HAIK, HAYE, JENSEN, KELMAN, KRWAWICZ, LENKIEWICZ, LORCA, MACKWIEWICIUS, MISKEWICH, MONDELSKI, MÜLLER, OLEANA, RADION, RADNOT, RICKLEFS, ROSENGREN, SEEDORF, SENA, SHMELEVA, TAYLOR, WILCZEK, WORTHEN, YERIOMENKO

Der Mittelwert der i.c.-Extraktion aus den Literaturangaben beträgt 96%. Dieses hohe Prozentsatz wird mit keiner der konventionellen Extraktionsmethoden erreicht (MÜLLER, VARY, WORTHEN, ZETTERLUND). Eine Ausnahme bildet lediglich die fast kurios anmutende Angabe des Inders MATHRA DAS PAHRWA (zit. nach FECHNER) der bisher über 225.000 (!) Extraktionen mit der Expressionsmethode berichtet hat und dabei nur 3% extrakapsuläre Extraktionen beobachtet haben will. Gleichzeitig ist jedoch auch von häufig nachfolgenden Sekundärglaukomen die Rede, was angesichts der angewandten Methode nicht verwundert.

Zweifellos über die größten Erfahrungen mit der Kryextraktion verfügt KRWAWICZ, der bisher über 2.500 Operationen berichtet hat. In einer von ihm aufgeführten Gegenüberstellung von konventioneller- und Kryotherapie zeigt er anhand von zwölf Einzelpunkten, daß die Kryoextraktion eine wesentlich geringere Komplikationsrate aufweist. KRWAWICZ verzichtet dabei im allgemeinen auf die enzymatische Zonulolyse.

Die Kryoextraktion wird auch in der hiesigen Universitäts-Augenklinik routinemäßig seit Oktober 1966 angewendet. Bis zum Juli 1968 standen uns die Ergebnisse von 267 Operationen zur Verfügung. Darüber sei in Folgendem kurz berichtet.

Zunächst fand für die Operation der Kryextraktor der Firma Klein (Heidelberg) Verwendung, seit einigen Monaten das Gerät nach DUCH. In der Aufstellung sind alle Formen der Katarakt bei 131 weiblichen und 135 männlichen Patienten enthalten, ihr Durchschnittsalter betrug 66,1 Jahre, wobei der älteste Patient 88 Jahre, der jüngste 9 Jahre alt war. Der durchschnittliche Klinikaufenthalt der Patienten betrug 16 Tage.

In 93,6 % der Fälle gelang eine intrakapsuläre Extraktion, wovon allerdings in 4,1 % die Kapsel beim Durchtritt der bereits gelösten Linse durch den Schnitt noch einriß. Diese Kapsel- oder Linsenreste liessen sich restlos entfernen. In 6,3 % der Fälle wurde postoperativ eine Amotio chorioideae beobachtet. Bekanntlich handelt es sich hierbei um ein praktisch immer bedeutungsloses Vorkommnis im Heilungsverlauf. Bei unseren Operationen kam es in 8,9 % zu einer Blutung in die Augenvorderkammer. Der Extraktor kann bei der Operation versehentlich auch gleichzeitig an der Iris oder Cornea bei luxierten Linsen auch am Glaskörper anfrieren. Dieses geschah in 2 % der Fälle. Relativ häufig (in 2o,4 %) wurde eine Glaskörperhernie in der Pupille oder Corpusgewebe in der Vorderkammer beobachtet. Während bei der früher üblichen Pinzettenextraktion die Iris durch die Linse selber zurückgedrängt wird, so daß die Pupille im allgemeinen postoperativ wieder rund erscheint, wird bei der Kryoextraktion die Iris mit einem Instrument zu rückgehalten, um eine genügend große Pupille

zu erhalten. Dadurch kann es leichter zu einer Entrundung der Pupille kommen. In unserer Klinik wurde zunächst ein Irisretraktor (nach RODENHÄUSER) verwendet. Dabei zeigte sich postoperativ gelegentlich eine funktionell belanglose dreiecksförmige Entrundung der Pupille. Seit einiger Zeit wird im allgemeinen statt des Irisretraktors ein Stieltupfer zum schonenderen Zurückstreifen der Iris benutzt. Trotzdem waren die Pupillen bis zum Tag der Entlassung manchmal noch angedeutet entrundet. Bei weiteren Kontrollen zeigten sich jedoch meist wieder runde Pupillen.

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Kryoextraktion an der Universitäts-Augenklinik Marburg mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen.

	Augenklinik Marburg	Krwawicz	Rosengren	Böke
Anzahl der Extraktionen	267	2.5oo	375	1oo
intrakapsulär	93,6%	98,8%	93,9%	92,2%
extrakapsulär	6,4%	1,2%	6,1%	8,o%
Adhäsion des Extraktors an Iris, Cornea, Glaskörper	2,o%	-	3,2%	15,o%
Blutung in VK	8,9%	6,4%	-	-

Tabelle Nr. 1: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Kryoextraktion aus der Marburger Univ.-Augen-Klinik im Vergleich zu den Ergebnissen von KRWAWICZ, ROSENGREN, BÖKE!

Da, wie erwähnt, der Kryoextraktor gelegentlich bei Berührung der Cornea mit dieser festfriert, interessierte die Frage, ob die Kälteapplikation an Corneawunden zu einer Beeinflussung des Heilungsverlaufes führt.

Die normale Wundheilung der Cornea vollzieht sich zahlreichen Untersuchungen (z.B. DUKE-ELDER) zufolge in einem Zeitraum von etwa 4 - 5 Wochen. Nachdem die Wunde durch einen Fibrintropfen verschlossen ist, beginnt die Regeneration der Cornea. Das Epithel heilt durch zwei verschiedene Vorgänge: zunächst wird innerhalb der ersten Stunde nach der Verletzung eine Epithelausbreitung beobachtet (FRIEDENWALD und BUSCHKE). Die Wanderungsgeschwindigkeit bei dieser amöboiden Bewegung der einzelnen Epithelzellen (WEINSTEIN) beträgt nach HARRIS etwa o,25 mu/min.Ein Epitheldef ekt von 3o mu Durchmesser wird so innerhalb von drei Stunden mit einer Zellschicht von der Dicke einer Zelle bedeckt (FRIEDENWALD und BUSCHKE). Nach LATESSA soll sich dieser Vorgang wesentlich schneller vollziehen. Er fand nach 1 1/2 Stunden einen größeren Epitheldefekt mit einer 1 - 3 zelligen Schicht bedeckt. Nach etwa 3 - 9 Tagen (HENKE und LUBARSCH, ROHEN, DUKE-ELDER) treten am Wundrand Mitosen auf, die zu einer endgültigen Heilung des Epithels in 4 - 5 Wochen führen.

Die BBOWMANSche Membran regeneriert nach einer Zerstörung nicht wieder. (HENKE und LUBARSCH)

Die Stromregeneration wird möglicherweise durch proteolytische Fermente angeregt (ROHEN). In einem Bereich von 200 mu zu beiden Seiten der Wunde wandeln sich innerhalb von 12-24 Std. etwa 70-80% der Stromazellen in Fibroblasten um (WEIMAR, DUNNINGTON). BRACHER nimmt sogar an, daß diese Umwandlung innerhalb einer Stunde nach der Verletzung beginnt. WEIMAR vermutet, daß auch eingewanderte Monocyten in Fibroblasten umgewandelt werden. Gleichzeitig wandern in das Stroma Leukocyten ein, die ebenfalls zu spindeligen Zellen umgewandet werden. Vom 3. bis 5. Tage an treten außerdem Makrophagen und Mastzellen auf (DUKE-ELDER). Die Fibroblasten sondern wahrscheinlich ein Praekollagen ab, das zum Kollagen polymerisiert. Die regenerierten Corneafibrillen sind plumper als normale Fibrillen, und anders angeordnet als im gesunden Gewebe, sodaß die vollständige Transparenz der Cornea nicht wieder erreicht wird (DUKE-ELDER). Bei infizierten oder zerfetzten Wunden kommt es zur Ausbildung einer vaskularisierten Narbe des Stromas.

Die Schnittenden der Descemetchen Membran vereinigen sich nicht spontan wieder, vielmehr wird von den Endothelzellen aus eine neue hyaline Membran gebildet, die etwa in der dritten Heilungswoche erscheint (DUKE-ELDER).

Das Endothel heilt in ähnlicher Weise wie das Epithel, indem der Defekt zunächst durch eine

Zellwanderung gedeckt wird und anschließend durch zahlreiche Mitosen vollständig verschwindet (DUNNINGTON, ROTHEN). Die Dauer der Heilung des Endothels ist jedoch länger als die des Epithels (DUKE-ELDER).

Über die Auswirkung lokal applizierter Kälte auf die Cornea liegen bisher erst wenige Untersuchungen vor. Bereits früher ist mehrfach eine Kälteschädigung des Auges beobachtet worden, die sich u.a. als reversibles Corneaoedem zeigte (STRAUB, TAYLOR und DALBURG, DUKE-ELDER, DRYSALE und SHEA, MAUMENEE und KORNBLÜTH). TAYLOR und DALBURG beschreiben 6 Fälle von progressivem Corneaoedem. Dieses entsteht 2-3 Stunden nach Kälteapplikation (MAUMENEE und KORNBLÜTH, CHI und KELMAN, DRYSALE und SHEA) und bleibt meistens für etwa 3-7 Tage bestehen (DUKE-ELDER, STRAUB). Histologische Untersuchungen zeigten, daß parallel mit der Entstehung des Oedems eine teilweise Zerstörung der Corneazellen im Bereich der Kälteeinwirkungsstelle einhergeht (MAUMENEE und KORNBLÜTH, SOMMERVILLE, DRYSALE und SHEA). Elektronenmikroskopisch ist eine Degeneration des Golgi-Apparates, der Mitochondrien und des Zellkerns sichtbar (TANAKA, AONO). Der Grad der Zerstörung ist offenbar dem Grad der Kälte proportional (CHESMES und HENDERSON), wobei jedoch eine Temperatur von -30°C. oder tiefer für mindestens 15 Sek. appliziert werden muß, damit eine Zellzerstörung stattfindet (SMITH und SHEA). Nach DAVSON und RHIM und SCHMIDT hemmen niedrige Temperaturen die Stoffwechselvorgänge in

der Cornea und begünstigen eine Flüssigkeitsaufnahme. DUKE-ELDER berichtet über eine Hemmung der Epithelwanderung und eine Minderung der Mitoserate in der Cornea bei kontinuierlicher Unterkühlung auf + 21°C. während der Heilungsdauer.

Hauptteil

1. Versuch:

In der ersten Versuchsserie wurde an beiden Augen von 5 Kaninchen eine Starschnittwunde 'ab externo' gelegt, und dann wurden die Wundränder des re. Auges mit einem Kryoextraktor vereist. Die Wundränder des li. Auges blieben unbehandelt. Die Beobachtung der Wundheilung an beiden Augen erfolgte in verschiedenen Zeitabständen sowohl klinisch als auch histologisch.

Im einzelnen gingen wir bei diesem Versuch folgendermaßen vor: wir führten die Operation an 5 gesund erscheinenden grauen und braunen Kaninchen durch, die ein Gewicht von 3,0-3,5 kg besassen. Die Operationen führten wir ohne Praemedikation in Lokalanaesthesie mit mehreren Tropfen 0,4%iger 'Novesine' der Firma Wanderer (Frankfurt) durch. Die Bulbi wurden mit Hilfe eines Pinzettengriffes teilweise vor die Orbita luxiert. Mit einer geraden Schere präparierten wir, wie beim 'ab externo'-Schnitt üblich (BARRAQUER), einen breitbasigen Conjunctiva-Lappen von der Peripherie her auf den Limbus corneae zu. Am Limbus corneae gingen wir dann mit einer ge-

bogenen Lanze ein (s.Abb.1 u.2) und eröffneten mit einem etwa 4 mm breiten Schnitt die Vorderkammer, wobei teilweise etwas Kammerwasser abfloß. Wegen der Unruhe der Tiere fiel der Schnitt etwas ungleich aus. Bei allen 5 Tieren vereisten wir die Wundränder der re. Augen für etwa je 10 Sek. mit einem Kryoextraktor nach DUCH (s.Abb.1).
Das Gerät besteht aus einer metallenen Hohlröhre mit einer kleinen seitlichen Auslaßöffnung. Am Ende der einseitig verschlossenen Röhre sitzt die Extraktorspitze, an der bei der Kataraktextraktion die Linse angefroren wird. Direkt vor der Verwendung des Gerätes bei der Operation, wird es mit einem Schlauch an eine Kohlensäureflasche angeschlossen. Die Kohlensäure strömt durch den Schlauch in das Gerät und aus der Auslaßöffnung wieder heraus. Dabei wird der gesamte Metallteil des Gerätes, insbesondere die Spitze, auf Werte um -70°C. abgekühlt. Der Griff des Extraktors ist von einer nicht-wärmeleitenden Plastikhülse umgeben (s.Abb.1).

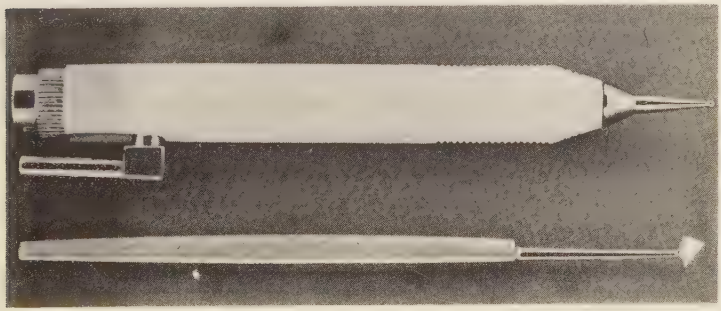


Abb.1: Oben der Kryoextraktor nach DUCH.
Unten die gebogene Lanze

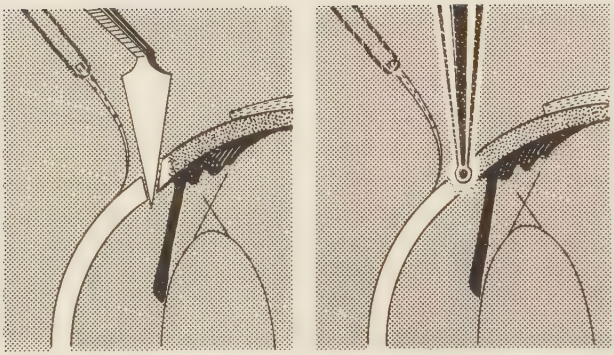


Abb.2: Links: Schematische Zeichnung eines Auges im Querschnitt. Es ist dargestellt der freipräparierte Lappen sowie der subconjunctivale Schnitt mit der Lanze. Rechts: Der gleiche Querschnitt. Die Wundränder werden mit einem Kryoextraktor vereist.

Während der Operation entstand infolge der Unruhe der Tiere bei Tier Nr.3. und Nr.4 ein Irisprolaps am re. Auge. Bei Tier Nr.2. wurde die Bindehaut an der Basis durch den Einstich der Lanze am li. Auge leicht gefenstert. Sonst verliefen die Operationen komplikationslos. Am folgenden (1.Tag)$ nach der Operation zeigten die Tiere beiderseits eine deutliche conjunctivale Injektion, und leichte Corneaoedeme im Operationsbereich. Am 3. post-

operativen Tag hatte sich ein etwas unterschiedlich großes Oedem der Cornea im Bereich der Wunde ausgebildet, das an den rechten (vereisten) Augen etwas stärker ausgeprägt war. Am 4. Tag nach der Operation war das Corneaoedem re. wesentlich stärker als li. (s. Abb. 3 u. 4). Zur Dokumentation des klinischen Befundes photographierten wir beide Augen der Kaninchen an mehreren Tagen während der Versuchsdauer. Da bei den übrigen Tieren der Befund etwa identlich ausgefallen war, wird nun der Verlauf an Hand der Photographien eines Kaninchens eingehender geschildert.

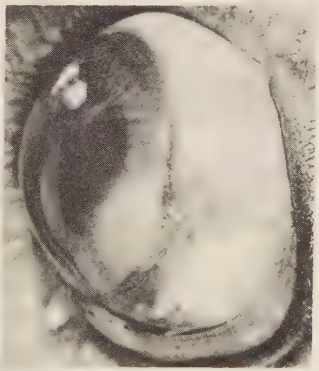


Abb. 3/ li. Auge (nicht vereist)

Abb. 4: re. Auge (vereist)

Abb.3+4: 4 Tage nach der Operation zeigt sich am li. Auge eine Wunddehiszenz sowie ein leichtes Oedem am Limbus corneae. Am re. Auge ist hingegen das Corneaoedem 4-5 mal so ausgedehnt.

Am 4. postoperativen Tag (abb.3u.4) läßt sich besonders deutlich der Unterschied in der Ausdehnung des Corneaoedems erkennen, das bei dem Auge mit Kälteapplikation wesentlich größer ist.

Der postoperative Zustand der Augen des Tieres Nr.5 nach 8 Tagen ist in den beiden Bildern 5 und 6 wiedergegeben.

Abb. 5: li. Auge (nicht vereist)

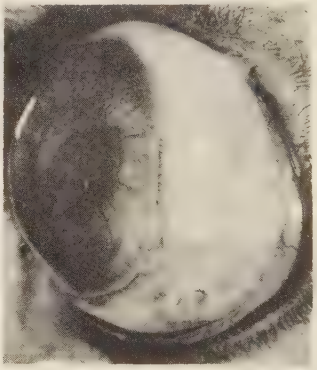


Abb. 6: re. Auge (vereist)

Abb. 5+6: Das Oedem ist jetzt auf beiden Seiten etwa gleich groß. Bds. mässige konjunktivale Injektion, am re. Auge ist eine geringfügige Gefäßeinsprossung in die Cornea erkennbar.

Das Oedem im Bereich der Wunde hat sich nach 8 Tagen, wie in Abb. 5u.6 sichtbar, besonders am re. Auge so weit zurückgebildet, daß beide Augen jetzt einen ähnlichen Befund aufweisen, im Gegen-

satz zu Abb. 3u.4, wo das Oedem einen deutlichen Seitenunterschied aufwies. Bei dem Auge mit Kälteapplikation tritt zu diesem Zeitpunkt eine Gefäßeinsprossung auf.

Abb. 7: li. Auge (nicht vereist)

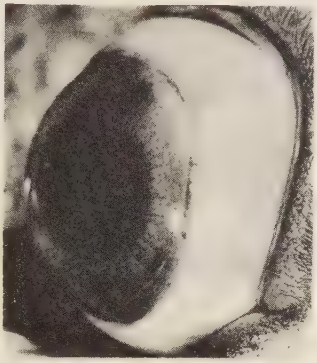


Abb. 8: re Auge (vereist)

Abb. 7+8: 15. postoperativer Tag:
Das corneale Oedem ist weiter zurückgegangen und bds. etwa gleichgroß. Die mäßige konjunktivale Injektion auf beiden Seiten gleichstark. Die Gefäßeinsprossung in die Cornea am re. Auge ist nicht mehr erkennbar.

Nach 15 Tagen ist der Befund an beiden Augen nahezu identisch. Wie schon in Abb. 5u.6 weist auch in den Abb. 7u.8 das Oedem etwa die gleiche Größe auf, hat sich jedoch noch weiter zurückgebildet.
Die Gefäßeinsprossung, die nach 8 Tagen erkennbar war (Abb 6) hat sich wieder zurückgebildet.

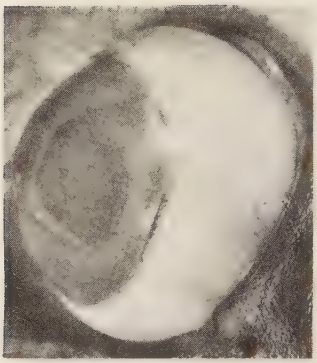


Abb. 9: li. Auge (nicht vereist)

Abb. 10: re. Auge (vereist)

Abb. 9+10: 24. postoperativer Tag: Der Befund ist an beiden Augen etwa gleich. Bds. noch geringe konjunktivale Injektion und bds. kleine Restrübung am Limbus corneae.

Nach 24 Tagen wurde der Versuch nicht weiter fortgesetzt, da sich der Befund an beiden Augen bis auf ein kleines Restoedem, weitgehend normalisert hatte.

Die klinische Verlaufskontrolle in diesem Versuch zeigte, daß durch die Kälteapplikation ein bis zum 8. postoperativen Tag stärkeres Oedem hervorgerufen wird als bei den Augen ohne Kälteapplikation.

Die Ausbildung dieses kräftigen Corneaoedems benötigte etwa 2 Tage. Vom 4.Tag an setzte die Rückbildung des Oedems ein, die jedoch auch nach 24 Tagen noch nicht völlig abgeschlossen war. Vorübergehend war am 8. postoperativen Tag eine Gefäßeinsprossung in die Cornea zu erkennen (Abb.6), die bereits am 15. Tag nicht mehr nachweisbar war (Abb.8).

Zur histologischen Kontrolle der Wundheilung wurden die Tiere 1-5 nach verschieden langer Versuchsdauer getötet.
Tier 1 nach 4 Tagen, Tier 2 nach 8 Tagen, Tier 3 nach 15 Tagen, Tier 4 nach 18 Tagen, Tier 5 24 Tage nach der Operation.
Die Augen wurden enukleiert und in Formalin fixiert. Die Einbettung erfolgte mit Paraplast. Wir fertigten Stufenschnitte an in Stufen von 800 µm Abstand und färbten sowohl mit Haematoxylin-Eosin als auch nach van Gison. In den folgenden Photos zeigen wir den histologischen Heilungsverlauf vom 4.-24. postoperativen Tag.

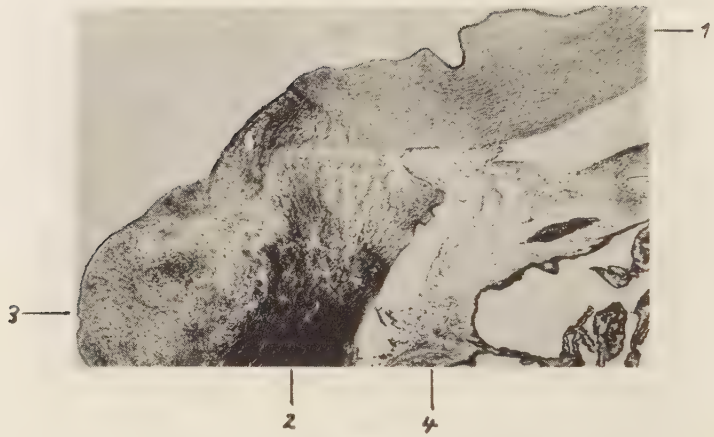


Abb. 11: Kaninchen Nr.1, re. Auge. 4 Tage nach der Kälteapplikation.
Die einzelnen Augenabschnitte sind mit folgenden Hinweislinien versehen:

1 = obere Limbusregion mit den Randpartien der Cornea.
2 = Sklera
3 = Conjunctiva
4 = Iris
Im inneren Drittel sind die Wundränder nicht adaptiert, dort wächst ein kleiner Iriszapfen in die Wunde ein.
Ausschnittsvergrößerung s.Abb. 12

Vergrößerung 25-fach, van Gison-Färbung.

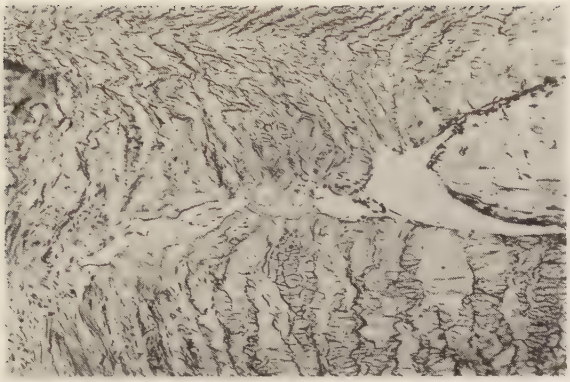


Abb. 12: Vergrößerter Ausschnittaus Abb.11. Starke oedematöse Auflockerung des Bindegewebes und der Grundsubstanz in der Cornea. Geringe zelluläre Infiltration erkennbar.

Vergrößerung 100-fach, vanGison-Färbung.

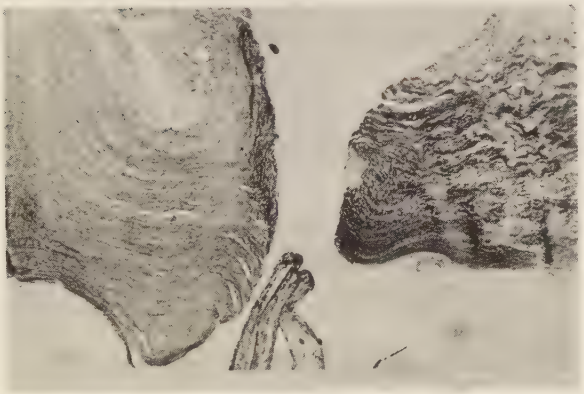


Abb. 13: Kaninchen Nr.1, li.Auge, 4 Tage nach der Op ohne Kälteapplikation. Die Wundränder am Limbus sind nicht adaptiert, trotzdem nur geringes Oedem der Cornea re. Li.Beginn der Sklera Keine zelluläre Infiltration.

Vergrößerung 63-fach, van Gison-Färbung

Der Vergleich der histologischen Fotos am 4. postoperativen Tag zeigt, daß die Wunden mit Kälteapplikation (Abb.12) ein wesentlich stärkeres Oedem aufweisen als die Wunden ohne Kälteapplikation (Abb.13). Ebenso ist die zelluläre Infiltration nach Kälteapplikation stärker ausgeprägt.

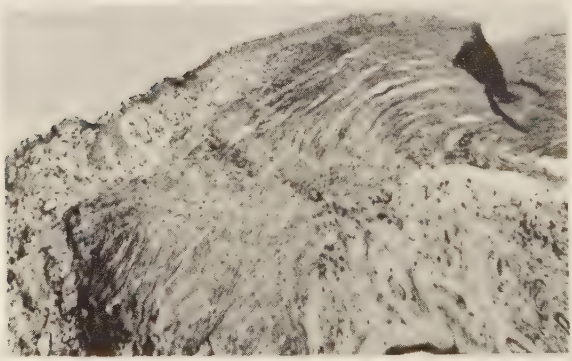


Abb. 14: Kaninchen Nr.2, 8 Tage nach der Kälteapplikation, re.Auge. Breite Granulationsgewebsschicht, die Iris ist hier teilweise in den Narbenbereich eingewachsen. Mittlere zelluläre Reaktion, nur noch geringes Oedem.

Vergrößerung 63-fach, van Gison-Färbung.

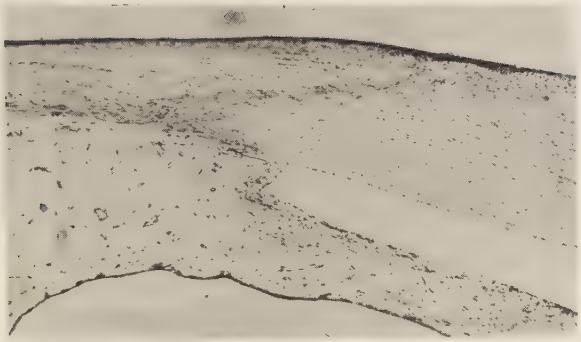


Abb. 15: Kaninchen Nr.2, 8 Tage nach Op., li. Auge, ohne Kälteapplikation. Fast ideal verheilter Schnitt, leichte Adhäsion der Iris. Deutliche zelluläre Infiltration. Vergrößerung 63-fach, HE-Färbung.

Am 8. Tag nach der Operation hat sich das Oedem der Wundränder mit Kälteapplikation (Abb. 14) stark zurückgebildet im Vergleich zum Befund am 4. Tag (Abb. 12).

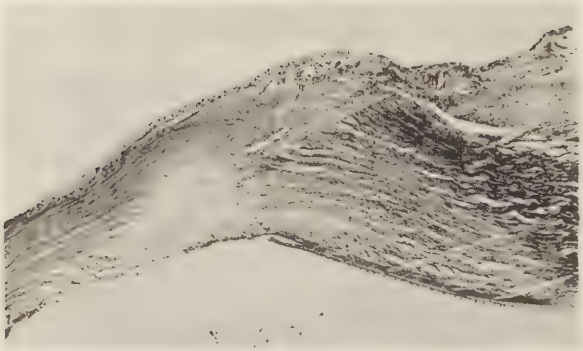


Abb. 16: Kaninchen Nr.3, 15 Tage nach Kälteapplikation, re.Auge. Völlig ungeordnetes Granulationsgewebe. Im Corneabereich nur geringes Oedem. Die Auflockerung des Skleragewebes ist artifiziell bedingt.
Vergrößerung 63-fach, van Gison-Färbung

Abb. 17: Kaninchen Nr.3.,15 Tage nach Op. ohne Kälteapplikation, li.Auge. Die Iris ist in den Wundbereich eingewachsen, noch völlig ungeordnetes Narbengewebe, mäßige Zellinfiltration. In der Iris sind Eisenpigment-beladne Makrophagen sichtbar.
Vergrößerung 63-fach, van Gison-Färbung

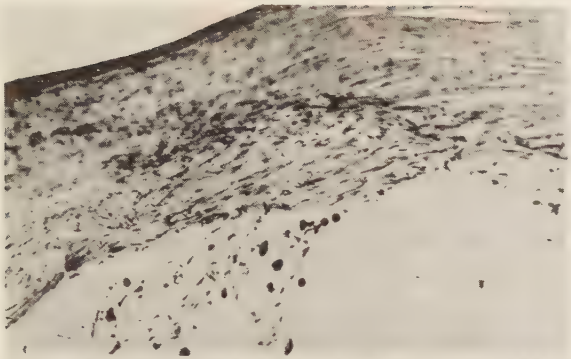


Abb. 18: Kaninchen Nr.4, 18 Tage nach Kälte-applikation, re.Auge. Leichte Iris-Adhäsion, beginnende Parallelität der Fibrocyten.
Vergrößerung 100-fach, van Gison-Färbung.

Abb. 19: Kaninchen Nr.4, 18 Tage nach Op., keine Kälteapplikation, li.Auge. Iris-Adhäsion deutliche Vaskularisation, fortgeschrittene Parallelität der Fibrocyten, re.unten ist die zurückgegangene Descemet'sche Membran erkennbar.
Vergrößerung 63-fach, van Gison-Färbung.

Wenn man die Parallelität der Fasern als Kriterien der Heilung betrachtet, dann ist diese nach 18 Tagen bei den Augen ohne Kälteapplikation (Abb. 19) bereits weiter fortgeschritten als die bei dem Vergleichsauge mit Kälteapplikation.

Abb. 20: Kaninchen Nr.5, 24 Tage nach Kälteapplikation, re.Auge. Iris-Adhäsion noch unruhige Faserstruktur im Narbengewebe, praktisch keine Zellinfiltration mehr sichtbar.

Vergrößerung 63-fach, van Gison Färbung.

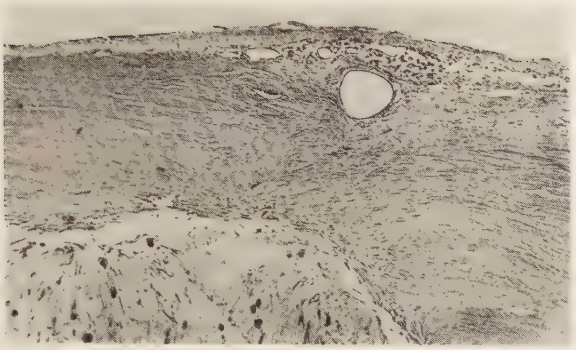


Abb. 21: Kaninchen Nr.5, 24 Tage nach Op., keine Kälteapplikation, li. Auge. Irisgewebe eingewachsen, Vascularisation deutlich sichtbar, weitgehende Parallelität in der Faserstruktur.

Vergrößerung 63-fach, van Gison-Färbung.

Die histologischen Präparate, die in den Abb. 11 bis 21 gezeigt wurden, machten deutlich, daß das Cornea-Oedem bis zum 8. postoperativen Tag bei den Augen mit Kälteapplikation wesentlich stärker ausgeprägt war als bei den Wunden ohne Kälteapplikation (Abb. 11, 12 u. 13).

Eine Differenz ergab sich auch in der Parallelität der Fasern, die am 18. postoperativen Tag bei den Augen mit Kälteapplikation noch nicht so deutlich sichtbar ist wie bei den vergleichbaren Augen ohne Kälteapplikation.
In Tabelle 2 u. 3 sind die für die Wundheilung

wichtigen Einzelfaktoren wie das Cornea-Oedem die Zellinfiltration und die Parallelität der Fibrocyten quantitativ erfasst. Die Auswertung erfolgte subjektiv nach Durchsicht aller Stufenschnitte.

Die in dieser Tabelle aufgeführte Differenzierung der Zellinfiltration in Leukocyten, Lymphocyten und Fibroblasten konnte aus phototechnischen Gründen in den histologischen Bildern (Abb. 11 - 21) nicht gezeigt werden.

Tab. 2: Re. Augen der Tiere 1-5. Die Corneae wurden mit Kälte behandelt. Beurteilung verschiedener Einzelfaktoren bei der Wundheilung anhand der histologischen Präparate.

Tier Nr.	1 RA	2 RA	3 RA	4 RA	5 RA
Tage nach Operation	4	8	15	18	24
Oedem	+++	+	(+)	(+)	ø/
Leukocyten	++	++	(+)	(+)	ø
Lymphocyten	(+)	+	(+)	+	(+)
Fibroblasten	+	+(+)	+	+	(+)
Kollagenisierung	ø	?	(+)	+	+
Parallelität d.Fasern	ø	ø	ø	(+)	(+)
Vascularisation	ø	(+)	(+)	ø	ø

RA = rechtes Auge, ø = fehlend, (+), +, ++, +++ = quantitative Abstufung bei der Beurteilung von 'angedeutet' bis 'stark'.

Tab. 3: Linke Augen der Tiere 1-5. Die Corneae wurden nicht mit Kälte behandelt. Beurteilung verschiedener Einzelfaktoren bei der Wundheilung anhand der histologischen Präparate.

Tier Nr.	1 LA	2 LA	3 LA	4 LA	5 LA
Tage nach Operation	4	8	15	18	24
Oedem	(+)	Ø	Ø	Ø	Ø
Leukocyten	Ø	(+)Ø	+	(+)	Ø
Lymphocyten	(+)	(+)	+	+	(+)
Fibroblasten	(+)	+	++	+	(+)
Kollagenisierung	Ø	?	(+)	++	++
Parallelität d.Fasern	Ø	Ø	Ø	+	+ +
Vascularisation	Ø	Ø	(+)	(+)	(+)

LA = linkes Auge, Ø = fehlend, (+), +, ++, +++ = quantitative Abstufung bei der Beurteilung von 'angedeutet' bis 'stark'.

Der Vergleich dieser beiden Tabellen zeigt, daß das Oedem der Hornhautan den rechten, mit Kälte behandelten Augen zunächst sehr stark ausgeprägt ist und sich dann schnell verringert, während es bei den linken Augen, die ohne Kältebehandlung geblieben waren während der gesamten Heilungsdauer kaum in Erscheinung tritt. Die leukocytäre Infiltration erscheint beim re. Auge früher und ausgeprägter als beim li. Auge, ist aber nach 24 Tagen sowohl in der li. als auch in der re. Cornea nicht mehr nachweisbar. Die lymphocytäre Infiltration und die Ausbildung der Fibroblasten ist bei beiden Augen etwa gleichmässig in gleicher Stärke während der gesamten Heilungsdauer. Die Kollagenisierung setzt bei beiden Augen erst um den 15. postoperativen Tag.ein. Um einige Tage verzögert erscheint die Parallelität der neugebildeten Corneafasern am vereisten re. Auge. Die Vascularisation tritt bei unseren Präparaten beim re. Auge etwas früher auf als beim li. Auge.
Aus diesen Befunden geht hervor, daß die Wundheilung an der Kaninchencornea bei der gegebenen Versuchsanordnung durch Vereisung des Gewebes verzögert wird.

In einer zweiten Versuchsserie untersuchten wir die Abhängigkeit der Heilung von Epitheldefekten der Cornea von einer kurzzeitigen Kälteeinwirkung.

Das Prinzip des Versuchs beruhte darauf, daß wir auf beiden Corneae eines jeden Tieres einen Epitheldefekt künstlich erzeugten, die re. Corneae kurzzeitig vereisten und an den folgenden Tagen mit Hilfe einer Fluoreszeinanfärbung die Heilung beobachteten. Die Bestimmung der veränderten Hornhautfläche erfolgte planimetrisch. Im einzelnen gingen wir dabei folgendermassen vor:

Wir verwendeten 4 gesunde, ausgewachsene graue Kaninchen von je 3-3,5 kg Gewicht. Nach vorheriger mehrfacher Lokalanaesthesie der Corneae mit Novesine-Tropfen (ohne Allgemeinnarkose oder Praemedikation) wurden die Augen partiell vor die Orbita luxiert. Mit einem 5 mm Trepan (Abb. 22) wurde ein kreisrunder Bezirk im Zentrum der Cornea durch einen Schnitt abgegrenzt. Danach schabten wir das Corneaepithel in diesem Gebiet mit einem 'Hockey-Messer' (Abb. 22) ab. Das Zentrum dieser abradierten Flächen vereisten wir bei allen re. Corneae, indem wir einen in flüssigem Stickstoff unterkühlten Kugelkauter nach Ambois (Abb. 22) dort aufsetzten, und zwar bei Tier 1 für 1 Sek., bei Tier 2 für 2 Sek., Tier 3 für 3 Sek. und Tier 4 für 4 Sek. Bei den li. Augen unterblieb diese Kältebehandlung. Von der vollständigen Epithelabrasio überzeugten wir uns durch sofortige Anfärbung des Bezirks mit 5%iger Fluoresceinlösung. Eine weitere Behandlung der Tiere erfolgte nicht.

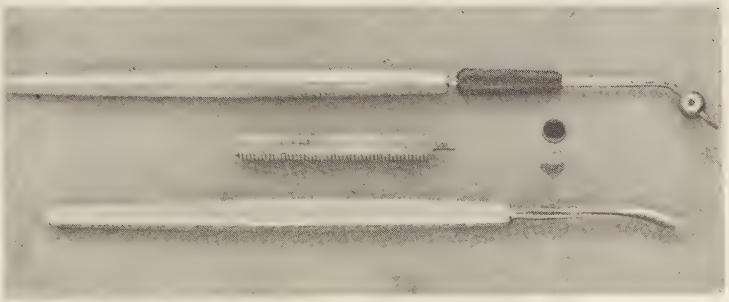
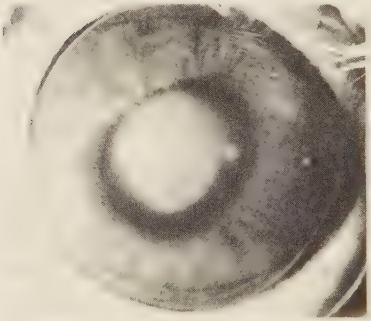


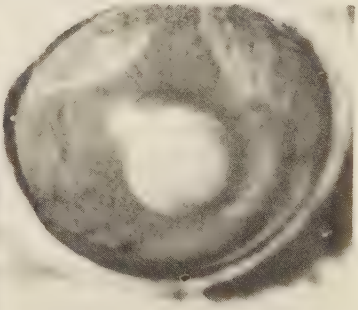
Abb. 22: oben: Kugelkauter (nach Ambos)
Mitte: 5 mm Trepan (Krone senkrecht stehend), li. daneben der aufschraubbare Griff.
unten: Hockey-Messer

Die zunehmende Heilung des Epitheldefektes kontrollierten wir klinisch und photographisch, das erste Mal 5 Std. nach der Operation, dann am 2., 3., 5.Tag. Dazu wurden die Vorderabschnitte der Augen jedesmal mit Novesine-Tropfen anaesthesiert und der Defekt mit Fluorescein angefärbt.

Der photographisch festgehaltene Heilungsverlauf von Tier 1 (re. Auge 1 Sek. vereist) und Tier 4 (re. Auge 4 Sek. vereist) ist in den Abbildungen 23 bis 38 wiedergegeben.

Die folgenden 8 Photos zeigen den Befund von Kaninchen 1.



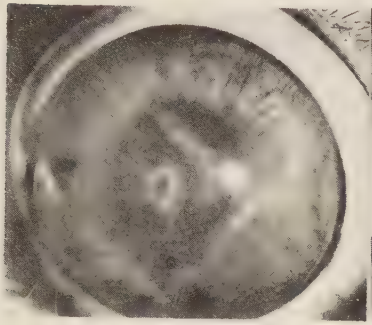


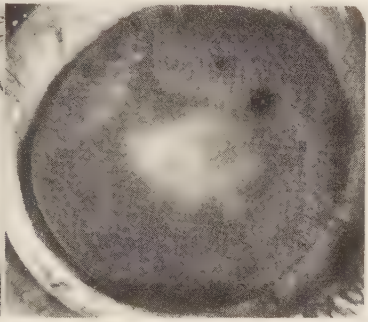
Kaninchen 1:
Abb. 23 : li. Auge nicht vereist.

Abb. 24: re. Auge vereist.

Diese Photos zeigen den Ausgangsbefund, photographiert 5 Stunden nach der Operation. Außerhalb der großen angefärbten Erosion ist der Reflex des Blitz-

lichtgerätes sichtbar. Außerdem ist am re. Auge ein leichtes Oedem der Cornea außerhalb der Erosion erkennbar.

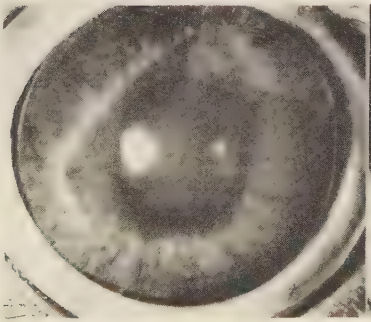


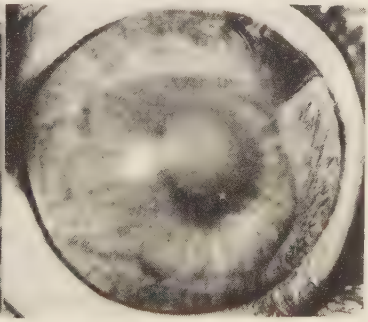


Kaninchen 1:
Abb. 25: li. Auge nicht vereist

Abb. 26: re. Auge vereist.

2. Tag: Die li. Cornea ist bis auf einen kleinen Bezirk, der hier als Ring erscheint, abgeheilt. Die re. Cornea zeigt hingegen noch eine ausgedehntere Erosion.

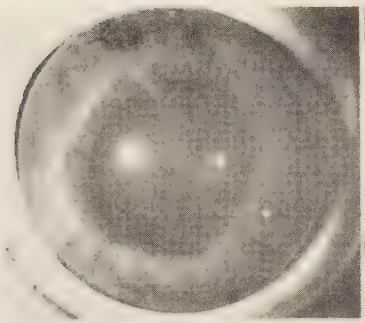


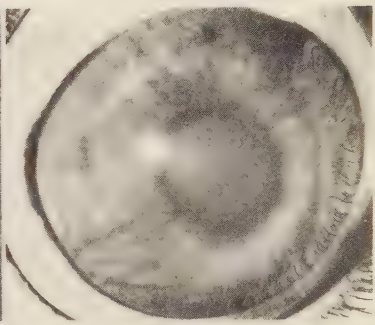


Kaninchen 1:
Abb. 27 : li. Auge nicht vereist

Abb. 28 : re. Auge vereist.

3. Tag: Der Defekt ist am li. Auge praktisch abgeheilt. Re. noch deutliche Erosion,



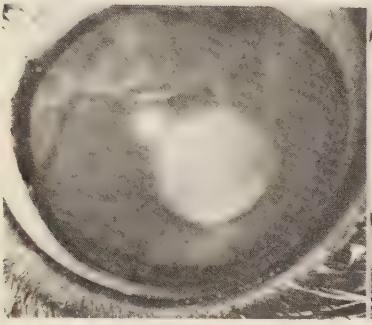


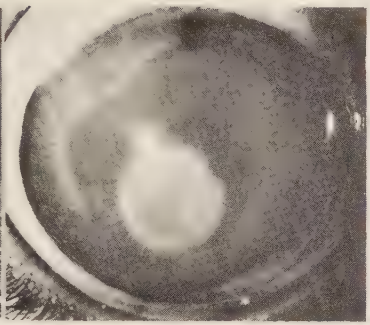
Kaninchen 1:
Abb. 29 : li. Auge nicht vereist.

Abb. 30 : re. Auge vereist.

5. Tag: Am li. Auge ist der Befund wieder normal. Zwar findet sich am re. Auge auch keine zusammenhängende Erosion mehr, aber noch eine schlierenartig verwaschene Anfärbung mit Fluorescein im Epithelbereich.

Die folgenden 8 Photos zeigen den Heilungsverlauf beider Augen von Kaninchen Nr. 4, dessen re. Cornea nach Abrasio 4 Sekunden vereist wurde, im Vergleich zu der nicht vereisten Erosion des li. Auges.

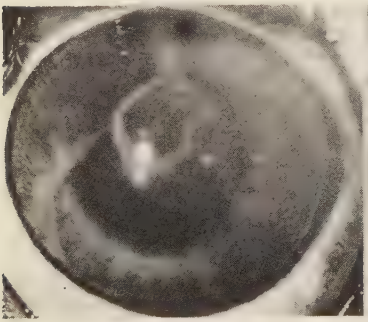


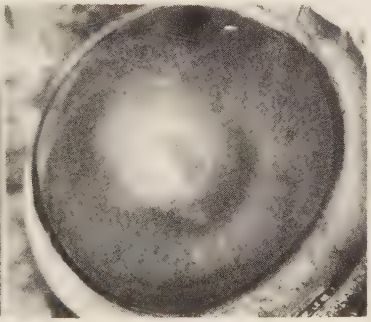


Kaninchen 4:
Abb. 31: li. Auge nicht vereist.

Abb. 32: re. Auge vereist.

Die Ausgangsbefunde, photographiert 5 Std. nach der Operation. Am li. Auge ist ein kleiner, halbmondförmiger Bezirk nicht abradiert worden. Am re. Auge ist die runde Erosion noch unverändert.

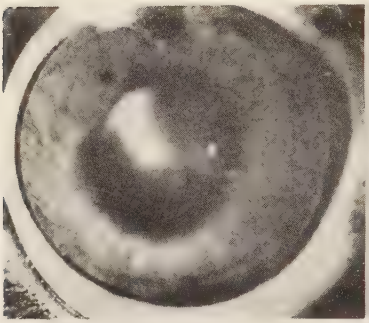


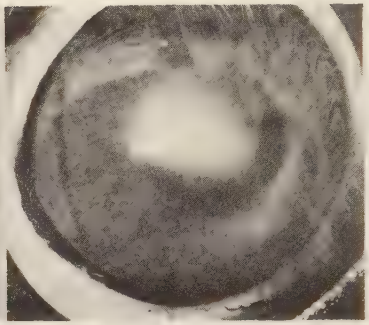


Kaninchen 4:
Abb.33: li- Auge nicht vereist.

Abb. 34: re. Auge vereist.

2. Tag: Die Erosion am li. Auge ist weitgehend verheilt. Rechts dagegen zeigt sich erst der Beginn einer Epithelisierung.

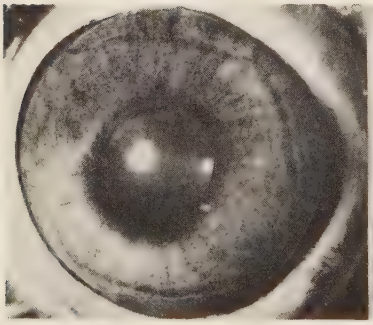


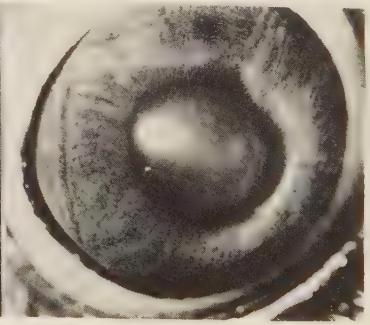


Kaninchen 3:
Abb. 35: li. Auge nicht vereist.

Abb. 36: re.Auge vereist.

3. Tag: Am li. Auge erkennt man einen kleinen, scharf begrenzten Defekt. Das re. Auge zeigt immer noch eine große Erosion mit etwas verwaschenen Rändern.





Kaninchen 4:
Abb. 37: li. Auge nicht vereist.

Abb. 38: re. Auge vereist.

5. Tag: Die Erosio am li. Auge ist abgeheilt (sichtbar ist noch der Lichtreflex). Re. sieht man neben zarten Schlieren noch einige sehr kleine punktförmige Epitheldefekte.

Bei Kaninchen 2 und 3, bei denen am re. Auge eine Vereisung der Erosion von 2 bzw. 3 Sek. durchgeführt wurden, war der Verlauf identisch (vgl. Tab. 3).
Wir fanden somit deutliche Seitenunterschiede im Heilungsverlauf: Am Tage der Operation und am Tage danach, trat an dem re. (vereisten) Auge ein geringes Oedem außerhalb und innerhalb der Erosion auf, was jedoch auf den Photos nur schwach angedeutet erscheint. Deutlich war ebenfalls die verzögerte Heilung der Erosion auf der Seite der vereisten Hornhäute: Während die nicht behandelten Erosionen der li. Augen bereits am 3. Tag fast vollständig geheilt waren, zeigte sich bei den vereisten Erosionen stets noch eine kräftige Fluoresceinanfärbung. Am 5. Tag waren alle Erosionen fast ganz geheilt. Einen Unterschied zwischen den einzelnen verschieden lang vereisten Corneae fanden wir nur angedeutet.

Wir konnten diese Ergebnisse objektivieren, indem wir die Größe der auf den Photos dargestellten Erosionen planmetrierten. Es handelt sich hierbei durchweg um eine 12-fache Vergrößerung. Die in Tab. 4 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Planimeterresultate aus den Photos. Wir benutzten dazu das Planimeter der Firma Aristo. Das Planimeter war so geeicht, daß eine Planimetereinheit 10 qmm auf unseren Photos entsprach.

Tab. 4: Die Grösse des Cornea-Epitheldefektes bei 4 Tieren in Abhängigkeit von der Heilungsdauer. Angabe der Zahlenwerte in mm^2 . Größe auf den Photos 23-38.

RA = re. Auge
LA = li. Auge

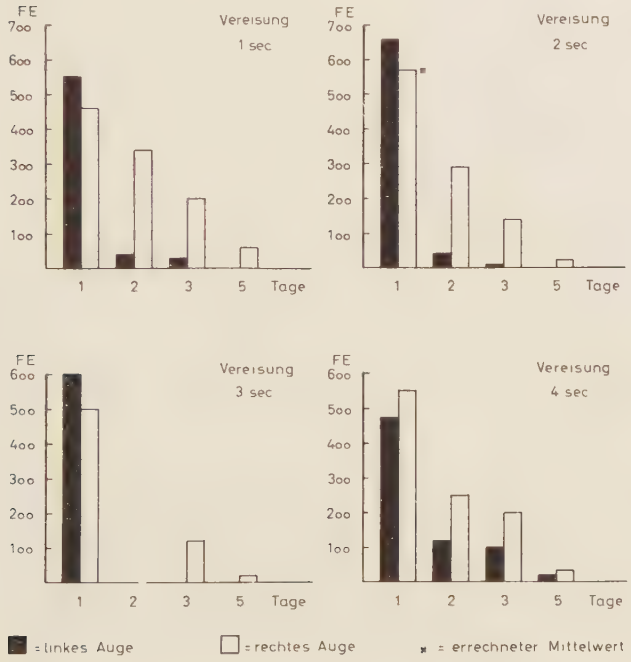
Tier Nr. Vereisungen (Sek.)	1.Tag	2. Tag	3. Tag	5. Tag
1 LA 1 Sek.	550	40	30	0
1 RA 1 Sek.	460	340	200	60
2 LA 2 Sek.	660	40	10	0
2 RA 2 Sek.	570**	240	140	20
3 LA 3 Sek.	600	*	0	0
3 RA 3 Sek.	500	*	120	20
4 LA 4 Sek.	470	120	100	20
4 RA 4 Sek.	550	250	200	30

* Für diese Augen lag aus technischen Gründen kein auswertbares Photo vor.
** Dieser Wert (570) ist ein errechneter Mittelwert, da auch hier kein auswertbares Photo vorlag.

Die in Tabelle 4 dargestellte Verzögerung der Epithelisierung der mit Kälte behandelten Erosionen, wird bei zeichnerischer Darstellung noch deutlicher. Die re. Augen wurden im Wundbereich vereist.

Abb. 39:

Graphische Darstellung der Verkleinerung eines Epitheldefektes am Kaninchenauge Jeweils die rechte Cornea wurde vereist Aufgezeichnet in Flächeneinheiten = FE



In diesem 2. Versuch zeigte sich also, daß eine kurzzeitige Kälteeinwirkung die Epithelregeneration der Cornea verzögert. Bei unseren Tieren dauerte die Epithelisierung der unterkühlten Erosio etwa um ein Drittel länger als die Heilung einer unbehandelten Erosion. Eine sichere Abhängigkeit der Heilungsverzögerung von der Dauer der Kälteeinwirkung liess sich jedoch bei unserer Versuchsanordnung nicht feststellen.

Unsere Versuche gaben uns außerdem die Möglichkeit, die Wanderungsgeschwindigkeit der Epithelzellen zu berechnen: Bei den nicht vereisten Corneaerosionen dauerte die Epithelausbreitung bis zur praktisch völligen Bedeckung des Defektes etwa 2 Tage. Nimmt man an, daß innerhalb der ersten 2 Tage die Regeneration lediglich aus einer Epithelwanderung ohne Mitosen besteht (ROHEN) und weiterhin, daß die Regeneration des Defektes von allen Seiten her gleichmäßig geschieht, so hätte das Epithel in 2 Tagen eine Strecke von 2,5 mm zurückgelegt. Das entspricht einer Wanderungsgeschwindigkeit von 1 mu/Min.

Die Cornea-Erosionen bei unseren mit Kälte behandelten Augen waren durchschnittlich in 4 Tagen verheilt, sodaß bei diesen auch wieder 5 mm Durchmesser großen Defekt eine Wanderungsgeschwindigkeit von etwa 0,45 mu/Min. erreicht wurde. Allerdings könnten diese Berechnungen möglicherweise dadurch

verfälscht sein, daß unter Umständen nach 3 Tagen bereits Mitosen auftreten.

Diskussion

In unseren Versuchen konnten wir klinisch und histologisch zeigen, daß die Unterkühlung von Wundrändern im Bereich der Cornea des Kaninchens zu einer Verzögerung der Wundheilung führt. Dafür sprachen das an den mit Kälte behandelten Augen festgestellte stärkere Oedem, die frühere und stärkere leukocytäre Infiltration des Wundgebietes und die später auftretende Parallelität der neu gebildeten Corneafasern. Diese Tatsache ist so zu erklären, daß eine Vereisung die Stoffwechselvorgänge hemmt (AONO), und daß die Stroma- und Endothelzellen (MAUMENEE), die Zellorganellen (TANAKA) und die nervalen Zellelemente zerstört werden. Einen weiteren heilungsverzögernden Faktor sehen wir in dem Corneaoedem, das regelmäßig nach Vereisung auftritt und die Stoffwechselvorgänge noch weiter hemmt. Nach Untersuchungen von REIM wird der 'Energiespeicher' ATP bei der Vereisung des Corneagewebes auf etwa 1/5 des Normalwertes vermindert.

Voraussetzungen für diese Zellschädigung ist ein Mindestmaß an Unterkühlung, das bei etwa $-20^{o}C$. liegt (LINCOFF und McLEAN). Diese Kältegrade wurden in unseren Versuchen erreicht, da unsere Geräte mit flüssigem Stickstoff bzw. mit flüssigem CO_2 gekühlt wurden.

In weiteren Versuchen wurde die Regeneration eines Epitheldefektes unter Kälteeinwirkung untersucht. Die Heilung einer unbehandelten, kreisförmigen Corneaerosion von 5 mm Durchmesser erfolgte in etwa 2 Tagen unter Kälteeinwirkung dagegen erst in etwa 4 Tagen. Als Kriterium der Heilung sahen wir die Nichtanfärbung der Defekte an. Der auf den Photos noch teilweise erkennbare schlierenhafte Schimmer stellte keine echte Anfärbbarkeit mehr dar, sondern kam dadurch zustande, daß sich das Fluorescein auf der noch nicht ganz nivellierten Oberfläche fing.
Nach 12 Stunden fanden SMITH und SHEA bereits eine erste Reepithelisation am Rand eines Erosionsbezirkes. Ein 30 mu großer Epitheldefekt wird nach FRIEDENWALD und BUSCHKE in 3 Stunden geschlossen. LA TESSA will eine noch schnellere Heilung beobachtet haben. 3-4 mm Durchmesser grosse Epitheldefekte verschlossen sich in seinen Versuchen in 1 1/2 Stunden mit einer 1-3 zelligen Schicht.

In unseren Versuchen ergab sich rechnerisch eine Wanderungsgeschwindigkeit der Epithelzellen zur Deckung nicht vereister Erosionen von 1 mu/Min. Im Schrifttum ist diese Wanderungsgeschwindigkeit lediglich einmal von FRIEDENWALD und BUSCHKE mit 0,25 mu/Min. berechnet worden. Dieser Wert bezog sich auf einen 30 mu großen Defekt.
Die Tatsache, daß die mit Kälte behandelten Corneaerosionen zur Heilung etwa 4 Tage, also die doppelte Zeit benötigten wie die unbehandelten ist zwanglos durch die bereits bei der Heilung der Corneo-Skleralwunde beschriebene Zerstörung von Zellen und Zellorganellen unter der Kälteeinwirkung erklärt.
Eine Abhängigkeit der Heilungsdauer von der Dauer der Vereisung fanden wir in unseren Versuchen nicht. Da der Grad der Zellzerstörung von der Dauer der Kälteeinwirkung und von dem Grad der Kälte abhängt (SMITH und SHEA), müssen wir annehmen, daß eine längere Vereisung möglicherweise auch zu einer längeren Heilungsdauer führt, was dann aber wahrscheinlich erst bei größeren zeitlichen Differenzen offenbar wird.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Bericht über die Heilung von Corneaskleralwunden an der Kaninchen-Cornea (zehn Augen), in Abhängigkeit von vereisten Wundrändern. Dabei fanden wir eine Verzögerung der Heilung, die sowohl klinisch an Hand von photographischen Verlaufskontrollen, als auch an Hand von histologischen Photos gezeigt wird, über einen Zeitraum von insgesamt 24 Tagen. Die Heilungsverzögerung war in unseren Versuchen erkennbar an einem stark ausgeprägten Corneaoedem, an einer deutlichen zellulären Infiltration des Wundbereiches und an einer später auftretenden Parallelität der Fasern im Narbengewebe der Augen mit Kälteapplikation.

Darstellung von Versuchen über die Epithelregeneration der abradierten Kaninchen-Cornea (acht Augen). Die Regeneration erfolgt bei 5 mm Durchmesser großen Erosionen in etwa zwei Tagen, wenn die Cornea-Defekte unbehandelt blieben, in etwa vier Tagen, wenn der erodierte Bezirk vereist wurde. Dabei zeigte es sich, daß die Dauer der Vereisung, die in unserem Versuch zwischen einer und vier Sekunden betrug, keinen erkennbaren Einfluß auf die Dauer der Heilung hat. Als Kriterium der Heilung sahen wir die nicht mehr vorhandene Anfärbbarkeit der Cornea mit Fluorescein an.

Da die Reepithelisation zunächst durch eine einzige Zellschicht erfolgt, die durch eine aktive Zellwanderung gebildet wird, konnten wir die Wanderungsgeschwindigkeit der Epithelzellen bei der einfachen Erosion mit etwa 1 Mikron/Minute und die bei der vereisten Erosion mit etwa o,45 Mikron/Minute berechnen.

Literaturverzeichnis

Algan, L.: Quelques progrès en cryochirurgie du cristallin et de la rétine.
zit.: Concilium ophthalmologicum germania München, 1966

Amoils, S.P.:
Technique for crythermic round pupil catarract extraction.
Amer.J.Ophthal. 60, 1965, S. 846

Aono, H.: zit. von M.Tost et al.
Klin.Mbl.Augenheil. 146, 1, 1965

Arnott, J.:
On the treatment of cancer by congelation and an improved mode of pressure separately or combined.
zit.: Rubinstein, K.
Fortschritte d.Augenheilkde.,1968

Barraquer, J., R. Troutman, J.Ruttlan:
Die Chirurgie des vorderen Augenabschnittes.
F.-Enke-Verlag Stuttgart, 1965.

Bellows, J.:
The application of cryogenic techniques in ophthalmology.
Amer.J.Ophthal. 57, 29, 1964.

Bellows, J., M.Corwin:
Cryogenic therapy of herpes ceratitis.
Amer.J.Ophthal. 64, I.Teil, 326 (1967)

Bietti, G.:
Vergleichende Bewertung der Diathermie und der Kryoapplikation bei der Behandlung der Netzhautablösung.
Klin.Mbl.Augen. 152, 2, 1968

Böke, W.: Zur Kryoextraktion der Linse.
Klin.Mbl.Augen. 149, 177, 1966

Böke, W.: Zur Kryopexie der Netzhaut.
Klin.Mbl.Augen. 147, 5, S.643, 1965

Bracher, R.:
Radioautographic analysis of the synthesis of protein.
Invest.Ophthal. 6, 565, 1967

Castroviejo, R.:
Comments on catarract surgery; usual and unusual procedures including an evaluation of cryoextraction.
Amer.J.Ophthal. 61, Bd.3, 1063, 1966

Cheskes, A., J.Henderson:
In vivo freezing of the cornea.
Arch.Soc.Amer.Ophthal. 5, Bd.5, 291, 1966

Chi, K., C.Kelman:
Affects of freezing on occulor tissues.
Amer.J.Ophthal 61, 630, 1966

Chiutko, M., G. Zumulidez:
Cryoextraction of catarracts.
zit: Ophthalmic Lit. Bd.18, 3338.

Conway, J.:
Preliminary report of cataract-extraction bei freezing.
Brit.J.Ophthal. 49, 141, 1965

Croll, M., L.Croll:
A new cryoslide technique for cataract removal.
Amer.J.Ophthal. 62, Bd.3, 83, 1966

Custodis, E.:
Beitrag zur Linsenerfindung bei der Staroperation.
Klin.Mbl.Augen. 148 180, 1966

Davies, T.:
Intracapsular cataract extraction using low temperatures.
Brit.J.Ophthal. 49, 137, 1965

Deutschmann, R.:
Die Behandlung der Netzhautablösung mit Jodtinktur und Kohlensäureschnee
Klin.Mbl.Augen. 94, 349, 1935

Dickson, D., C. Mortimer:
Liquid nitrogen over vortex veines
Amer.J.Ophthal. 60, 1131, 1965.

Dolcet, L., Buxeres:
zit.: Z.f.O. Bd.97, S.88

Drysdale, J., M.Shea:
Cryolysis of adhesion of anterior hyaloidmembrane.
Arch.Ophthalm.(Chicago) 76, 4, 1966

Duch, F., J.Casanovas, M.Quintana:
Die intrakapsuläre Linsenextraktion.
zit.: Z.f.O. Bd.96, 593

Duke-Elder, S.:
System of ophthalmology.
Vol.III, Part II, London 1965.

Duke-Elder, S., N. Ashton:
Action of cortisone on tissue reactions of inflammation and repair with special reference to the eye.
Brit.J.Ophthal. 35, 695, 1951

Dunnington, J.:
Healing of incisions for cataract extractions.
Amer.J.Ophthal. 34, 36, 1951

Dunnington, J., G. Smelzer:
Incorporation of S^{35} in healing wounds in normal and devitalized cornea.
Arch.Ophthalm.(Chicago) 60, 116
1958

Dunnington, J., V.Weimar:
Influence of the epithelium on the healing of corneal incisions.
Amer.J.Ophtal. 45, Bd.2, 89, 1958

Edwards,J, L.Woodget, F.Mueller,
R.Ludek: A simple cryosurgical instrument
an its application in Ethiopia.
Brit.J.Ophtal. 51, 415, 1967

Emüler, Ü.:
Cataract extraction with a super
cooling method.
zit.: Ophthalmic Lit. Bd.18, 5930

Fanta, H., I.Herold:
Kryoextraktion.
Klin.Mbl.Augen. 149, 497, 1966

Fechner, P.:
Die Entbindung der senilen Kata-
rakt durch Expression.
Klin.Mbl.Augen. 133, S.71, 1958

Friedenwald, J.,W. Buschke:
Mitotic and wound-healing activities
of corneal epithelium.
Arch.Ophthalm.(Chicago) 32, 410,1944

Goleminova, R.:
Experience with the news of a cryo
extractor.
zit.: z.f.O. 188, 162

Gordon, A., N. Ushakov:
A simple pattern of the cryo extractor.
z.f.O. 94, 64

Gordon, N.:
Intracapsular cataract extraction
with the employment of low temera-
tures by Krwawicz's method.
Oftal.Z. 18, 32, 1963

Morton-Grant, W.:
Toxicology of the eye.
Springfield USA, 1962

Gross, G.: Kryoextraktion der Linse.
Klin.Mbl.Augen. 149, 185, 1966

Haik, G.,D. Larson,J. Huneke
J. Pollard:
Cataract extraction by cryosurgery.
Arch.Phthalm.(Chicago) 76, 426, 1966

Harris, J.:
Corneal wound-healing.
zit.: The corneal World Congress Washington 1965

Haye, C.: La Cryochirurgie.
Arch.Ophthal.(Paris) 25, 357, 1965

Haye, C., F. Rousselic:
Statistique de cent cataractes extraites par cryocoagulation.
zit.: Z.f.O. Bd.97, 601

Henke, F., O.Lubarsch:
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.
Bd.11, 1.Teil, Berlin 1928

Hogan,M., L.Zimmermann:
Ophthalmic pathology.
Philadelphia and London 1962

Jensen, K.:
Kryoextraktion mit flüssigem Stickstoff.
zit.: Z.f.O. Bd. 96, 446

Jobbagyi, P., S. Heszberger:
Cryomanipulator, a new instrument for cryotherapie.
zit.: Z.f.O. Bd. 97, 88

Jobbagyi, P., S. Heszberger:
Lokale Kryotechnik und Verhütung von Kälteschädigungen.
Klin.Mbl.Augen. 149, 246, 1966

Kelman, C., D.Cooper:
Cryogenic ophthalmic surgery.
Amer.J.Ophthal. 56, 731, 1963

Krüger, K.:
Applikation bei Herpes corneae.
Klin.Mbl.Augen. 149, Bd.2, 282,
1966

Krwawitcz, T.:
Intracapsular extraction of intumescent cataract by application of low temperature.
Brit.J.Ophthalm. 45, 279, 1961

Krwawitcz, T.:
Further experience with intracapsular cataract extraction.
Brit.J.Ophthalm. 47, 36, 1963

Krwawitcz, T.:
Recent developpments in cryogenic occular surgery.
Amer.J.Ophthal. 60, 231, 1965

Krwawitcz, T.,B. Szwarc:
zit.: Z.f.O. Bd.96, 48

Krwawitcz, T.:
Zonulolyse bei Kälteextraktionen.
Arch.Ophthal.(Paris) 26, 273, 1966

Krwawitcz, T.:
Experience with cryogenic cataract surgery.
XX Consilium ophthalmologicum germania
1966, München

La Tessa, A., M. Ross:
Electron microscope studies of none penetrating corneal wounds in the early stages of healing.
Exp.Eye.Res. 3, 298, 1964

Lenkiewicz, E.:
The results of cataract extraction.
zit.: Z.f.O. 94, 225

Lincoff, H., J.McLean:
Cryosurgery in treating retinal detachement and other eye disorders.
Brit.J.Ophthal. 49, 337, 1965

Perez Lorca, J., P. Tena Ibara;
A. Dominguez Collazo:
Die Kataraktextraktion durch Anwendung von Kälte.
zit.: Z.f.O., 96, 593,

Mackevicius, L.:
Intracapsular cataract extraction by cryo-extractor with liquid nitrogen.
zit.: Ophthal.Lit. Bd.18, 3337

Matthäus, W.:
Thermotopographische Untersuchungen bei der Kryoextraktion der Linse.
Klin.Mbl.Augen. Bd.146, 24, 1965

Maumenee, A., W. Kornblüth:
Regeneration of the corneal stroma cells.
Amer.J.Ophthal. 32, 1051, 1949

Maumenee, A., W. Kornblüth:
Regeneration fo the corneal stroma cells.
Technique for destruction of corneal corpuscles by application of solidified (frozen) carbon dioxide.
Amer.J.Ophthal. 31, 699, 1948

Miskevich, L., B.Koltman, S. Miskevich:
Cryoextraction.
zit.: Z.f.O. 95, 150

Mondelski, S., M. Bartkowska:
Kryoextraktion der Linse.
Klin.Mbl.Augen. 149, 492, 1966

Müller, F.:
Kryoextraktion und ihre Erfolge.
Klin.Mbl.Augen. 146, 21, 1965

Olteana, M., F. Boeras, S. Braun,
I. Banacu:
Extraction by low temperature of the cataractous lens.
zit.: Ophthal.Lit. 19, 2757

Radion, A.B., A.I. Radion:
Cryoextraction of lens and senile cataract surgery.
Eye, Ear, Nose Thr.Monthly 44, 4, 46, 1965.

Radnot, M., P. Jobbagyi:
Über Cryoextraktion.
zit.: Z.f.O. 97, 58

Reim, M., F. Schmidt:
Biochemische Veränderungen bei der Vereisung der Hornhaut in vivo.
Klin.Mbl.Augen 150, 96, 1967

Ricklefs, G., W. Lydhecker:
Erfahrungen mit der Staroperation durch Kälte.
Klin.Mbl.Augen. 149, 192, 1966

Rohen, J.:
Das Auge und seine Hilfsorgane.
zit.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen.
Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York 1964.

Rosengren, B., P. Encksson:
Cryoextraction results in 375 cases.
zit.: Z.f.O. 97, 517.

Rubinstein, K.:
Complication of cryoextraction of cataracts.
Brit.J.Ophthal. 51, 178, 1967

Rubinstein, K.:
Cryosurgery.
zit.: Fortschritte der Augenheilkunde 19, Basel 1968

Schoeler, F.: Experimentelle Erzeugung von Aderhaut-Netzhautentzündung durch Kohlensäureschnee. Klin.Mbl.Augen. 60, 1, 1918

Seedorf, H.: Experience of cryoextraction. Acta Ophthal.(Kbh.) 43, 423, 1965

Sena, J., F. Cerboni: La operacion de la catarata mediante el cryoextractor de Krwawicz. Arch.Ophthal.(Buenos Aires) 39, 195, 1964

Shmeleva, V.: Modified cryophakia. zit.: Z.f.O.,91, 76

Simkova, M., J. Vrabec: The effect of the cornea-cooling on its nervous plexus. Cs.Ophthal. 22, 6, 414, 1966

Smith, D., M. Shaa: The effect of sub-freezing temperature on rabbit cornea epithelium. Canad.J.Ophthal. 2, 153, 1967

Sommerville, G.: Effect of freezing on the corneal endothelium. Canad.J.Ophthal. 1, 3, 183, 1966

Stamper, R., H. Davson: Studies on freezing corneal tissue. Exp. Eye Res. 4, 256, 1964

Straub, W.: Kälteschäden und Kältetherapie des Auges. Experimentelle und klinische Untersuchungen. Klin.Mbl.Augen. 147, 167-190, 1965

Straub, W.: Therapie mit flüssigem Stickstoff. Bericht Deutsche ophthalmologische Gesellschaft 66, 400-402, 1964

Straub, W.:
Cryothérapie des ulcères cornéans graves.
Bull.Soc.Franc.Ophthal. 78, 328, 1965.

Straub, W.:
Über Anwendungsmöglichkeiten der Kälte in der Ophthalmologie.
Klin.Mbl.Augen. 144, 251, 1964.

Sudarsky, R., R.Hulguist, H.Chi:
Cryogenically induced iris atrophy, iridectomy and cataract in rabbits.
Amer.J.Ophthal. 60, 217, 1965

Taylor, D., L.Dalburg:
Corneal complications from cryoextractions of cataracts.
Arch.Ophthalm.(Chicago) 79, 3, 1968.

Vary, I., E. Balázs:
Beitrige zu den Eingriffen gegen Cataracta complicata und zu den Komplikationen der Staroperationen.
zit.: Z.f.O. 87, 155

Weimar, V.:
Polymorphnuclear invasion of wounded corneas.
J.exp.Med. 105, 141, 1957

Weimar, V.:
The transformation of corneal stroma cells to fibroblasts in corneal wound healing.
Amer.J.Ophthal. 44, Teil II, 173 1957

Weinstein, A.: Experimentelle Untersuchungen über den Heilungsprozess bei perforierenden Schnittwunden der Hornhaut.
Knapp.Arch.F.Augen. 48, 1, 1903.

Wilczek, P.:
200 cataract extractions, performed with the cryoextractor of Krwawicz.
zit.: Matthäus Klin.Mbl.Augen. 146, 24

Worthen, D., R.Brubaker:
An evaluation of cataract cryoextraction.
Arch.Ophthalm.(Chicago) 79, 8, 1968

Yeriomenko, N.:
On the cryoextraction of cataract.
zit.: Z.f.O. 94, 64

Zetterlund, O., O.Österling:
Results of cataract extractions.
Acta Ophthal.(kbh.) 40, 281,1962

Herrn Professor Dr.med. W. Straub danke ich für die Überlassung des Themas und für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Hamburg:

Bartelheimer, Bettendorf, Ehrengut, Schuchardt, Zuckschwerdt.

in Marburg:

Berendes, Braun-Falco, Buchholz, Bücher, Drawert, du Mesnil de Rochemont, Dimroth, Exner, Gedigk, Hamm, Hensel, Heuser, Jakob, Linneweh, Löhr, Mann, Martini, Niessing, Rohen, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Seidel, Siegert, Straub, Streicher, Walcher.

Lebenslauf

Am 1. November 1941 wurde ich in Lübeck geboren. Während der folgenden Kriegsjahre wohnten wir in Bad Segeberg. 1948-1952 besuchte ich die Volksschule in Lübeck. Von 1952-1961 absolvierte ich das Katharineum zu Lübeck, wo ich im Februar 1961 die Reifeprüfung ablegte. 1961 begann ich im Sommersemester in Marburg das Studium der Medizin und Zahnmedizin. Das 2. klinische Semester studierte ich in Hamburg, vom 3. Semester ab wieder in Marburg und legte im Februar 1967 das Staatsexamen mit der Gesamtnote 'sehr gut' ab.